

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-344682

(P2000-344682A)

(43) 公開日 平成12年12月12日 (2000. 12. 12)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 3
31/00	6 1 1	31/00	6 1 1 G 4 C 0 8 4
31/166		31/166	4 C 0 8 6
31/192		31/192	4 C 2 0 6
31/196		31/196	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-157287

(22) 出願日 平成11年 6 月 4 日 (1999. 6. 4)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号

(72) 発明者 奥平 一郎

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製  
薬株式会社内

(72) 発明者 角田 健司

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製  
薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 咳止め薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 風邪症候群等による咳嗽症状に対し鎮咳効果が向上した咳止め薬を提供すること。

【解決手段】 (A) 鎮咳薬、及び (B) ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム又はイソプロビルアンチピリンを含有する咳止め薬。(A) 鎮咳薬は、ジヒドロコデイン、デキストロメトルファン等のコデインもしくは、コデイン類縁物質、テオフィリン、アミノフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン等のキサンチン類縁物質、クロベラスチン、チペビジン、ペントキシベリン、又はアロクラミドである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】(A)鎮咳薬、及び(B)ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム又はイソプロピルアンチピリンを含有する咳止め薬。

【請求項2】鎮咳薬が、コデイン若しくはその塩、コデイン類縁物質若しくはその塩、キサンチン類縁物質、クロベラスチン若しくはその塩、チベピジン若しくはその塩、ペントキシベリン若しくはその塩、又はアロクラミド若しくはその塩である請求項1に記載の咳止め薬。

【請求項3】コデイン類縁物質が、ジヒドロコデイン若しくはその塩、又はデキストロメトルファン若しくはその塩である請求項2に記載の咳止め薬。

【請求項4】キサンチン類縁物質が、テオフィリン、アミノフィリン、ジプロフィリン、又はプロキシフィリンである請求項2に記載の咳止め薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、風邪症候群等による咳嗽症状に対し鎮咳効果が向上した咳止め薬に関する。

【0002】

【従来の技術】風邪の諸症状のなかでも、咳嗽症状は、咳嗽反射により引き起こされ、胸部関連部位の急激な運動を伴うため消費エネルギーも多く、咳嗽症状が継続すると風邪症状全体の遷延化につながると考えられている。したがって、如何に早く咳嗽症状を除去又は軽減するかが、速やかな回復のために重要な治療上のポイントとなっている。

【0003】このような状況にあって、咳嗽症状に対する咳止め薬は、一つにはコデイン又はその類縁物質による中枢性呼吸抑制作用によるものがあり、これらの薬剤の効果は、長年の実績があるものの、多くは麻薬性を有しており、習慣性をはじめ傾眠や幻覚等の副作用を有している。もう一つはキサンチン類縁物質に代表される気管支筋弛緩作用によるものであるが、これらの薬剤も習慣性、呼吸亢進、不眠、頻尿等の副作用を有している。従って、これらの薬剤の使用には、用法及び用量に厳格な使用上の制限があり、殊に広く生活者の使用を目的とするセルフメディケーションの領域では不便さを来していた。従来より鎮咳薬を配合した多種の咳止め薬が知られているものの、上記副作用発現との関係で鎮咳効果が十分でなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、風邪症候群等による咳嗽症状に対し鎮咳効果が向上した咳止め薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を解決するために鋭意研究した結果、鎮咳薬にナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム又は

イソプロピルアンチピリンを配合することにより鎮咳効果が劇的に改善されることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は(A)鎮咳薬、及び(B)ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム又はイソプロピルアンチピリンを含有する咳止め薬である。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明における鎮咳薬とは、医薬品として使用されるものでコデイン若しくはその塩(例えば、リン酸塩)、ジヒドロコデイン若しくはその塩(例えば、リン酸塩)、デキストロメトルファン若しくはその塩(例えば、臭化水素酸塩)、テオフィリン、アミノフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、クロベラスチン若しくはその塩(例えば、塩酸塩)、チベピジン若しくはその塩(例えば、クエン酸塩)、ペントキシベリン若しくはその塩(例えば、クエン酸塩)、又はアロクラミド若しくはその塩(例えば、塩酸塩)を挙げることができ、これらのいずれか1種を用いることができる。また本発明には上記以外の鎮咳作用を有する成分を含んでもよい。

【0007】本発明において(A)鎮咳剤、と配合して鎮咳効果を増強する成分としては、(B)ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム又はイソプロピルアンチピリンである。これらは解熱鎮痛薬・抗炎症薬として知られているものであり、これらのいずれか1種を用いることができる。本発明では上記以外の解熱鎮痛作用・抗炎症作用を有する成分を含んでもよい。

【0008】本発明の特徴は(A)鎮咳薬に、(B)ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム又はイソプロピルアンチピリンを配合することにより、鎮咳効果を増強する点にあるが、その結果鎮咳薬に起因する副作用の発現が低減できるという利点を有する。

【0009】なお、必要に応じて、去痰薬、抗ヒスタミン(抗アレルギー)薬、気管支拡張薬、消炎(抗炎症)酵素薬、抗コリン薬、眠気防止薬、ビタミン類、生薬、制酸薬等を適宜配合して、咳嗽症状以外の他の風邪症状にも対応した薬剤とすることもできる。

【0010】本発明の咳止め薬は通常、成人に対して1日当たり有効成分として300～1500mgを、1回ないし数回に分けて経口服用することができる。この服用量は、年齢、体重、病状により適宜増減することができる。

【0011】(A)鎮咳薬、に対する(B)成分の配合比は、鎮咳薬の種類や服用量により広い範囲で選択でき、(A)鎮咳薬1重量部に対して、(B)成分がナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウムの場合には0.01～300重量部がよく、好ましくは0.05～120で、更に好ましくは0.75～100

重量部であり、(B)成分がイソプロピルアンチピリンの場合には、0.03～180重量部がよく、好ましくは0.1～60で、更に好ましくは0.2～50重量部である。配合比がこの範囲外となると鎮咳効果の改善がなされない場合がある。

【0012】本発明の咳止め薬は例えば錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、チュアブル剤、発泡剤、ドロップ剤、口中瞬間溶解剤、ドライシロップ剤、内服液剤、吸入剤、ストリーム剤等の服用形態の製剤として用いることができる。

【0013】これらの製剤は、常法により調製することができ、特に制限されない。固形製剤の調製に際して使用できる添加剤としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、抗酸化剤、滑沢剤、コーティング剤があり、この他に必要に応じて香料、色素、矯味剤などを使用することができる。

【0014】また、内服液剤の調製に際しては使用できる添加剤としては、界面活性剤、増粘剤、pH調整剤があり、この他に必要に応じて溶解補助剤、保存剤、甘味剤、香料、色素、矯味剤等を使用することができる。

ナプロキセン	300 g
リン酸ジヒドロコデイン	24 g
ノスカピン	48 g
マレイン酸クロルフェニラミン	12 g
塩酸メトキシフェナミン	250 g
塩酸ブロムヘキシン	12 g
乳糖	250 g
微結晶セルロース	186 g
ステアリン酸マグネシウム	14 g

#### 実施例 26

下記の各成分及び分量を秤量し均一に混合した後、得られた混合粉末を直打法により1錠重量250mgになる

ケトプロフェン	100 g
塩酸エビナスチン	20 g
デキストロメトルファン	24 g
ノスカピン	48 g
塩酸アンブロキソール	45 g
塩化リゾチーム	90 g (力価)
乳糖	340 g
微結晶セルロース	300 g
ステアリン酸マグネシウム	18 g
硬化ヒマシ油	15 g

#### 実施例 27

下記の各成分及び分量を秤量し均一に混合した後、実施例26に準拠し1錠重量300mgになるように打錠し

ジクロフェナクナトリウム	75 g
フマル酸ケトチフェン	2 g
テオフィリン	450 g
ノスカピン	48 g
塩酸トリメトキノール	6 g

【0015】その他の形態の製剤についても、通常これらの製剤に使用されている添加剤等を用いることができる。

【0016】

【実施例】以下に実施例及び試験例を挙げ本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は下記の例に限定されるものではない。

【0017】実施例 1

リン酸ジヒドロコデイン30mg、ナプロキセン300mgを精製水に溶解し、クエン酸及びクエン酸ナトリウムでpHを4.2に調整した後、精製水を加えて全量を50mLとした。

【0018】実施例 2～24

表1～6に示す成分及び分量を秤量し、実施例1に準じて調製した。

【0019】実施例 25

下記の各成分及び分量を秤量し均一に混合した後、得られた混合粉末を2号硬カプセルに200mgずつ充填した。

【0020】

ように打錠した。

【0021】

た。

【0022】

塩酸アンブロキシール	45 g
塩化リゾチーム	60 g (力価)
乳糖	400 g
微結晶セルロース	375 g
ステアリン酸マグネシウム	20 g
硬化ヒマシ油	19 g

## 実施例 28

下記の各成分及び分量を秤量し均一に混合した後、実施例 26 に準拠し 1 錠重量 300 mg になるように打錠し

た。

【0023】

イソプロピルアンチピリン	150 g
フマル酸ケトチフェン	2 g
ジプロフィリン	325 g
ノスカピン	48 g
塩酸アンブロキシール	45 g
塩酸メチルシステイン	300 g
塩酸トリメトキノール	6 g
プロキシフィリン	210 g
無水カフェイン	75 g
ビタミン B <sub>1</sub> 硝酸塩	8 g
ビタミン B <sub>2</sub>	4 g
乳糖	300 g
微結晶セルロース	290 g
ステアリン酸マグネシウム	20 g
硬化ヒマシ油	17 g

## 実施例 29

蒸留水に下記成分を加え攪拌し均一にした。その後、pH 調整剤(クエン酸緩衝液)にて pH 4.2 に調整し、蒸

留水を加えて全量を 50 L にして製した。

【0024】

ナプロキセン	300 g
リン酸ジヒドロコデイン	24 g
塩酸エピナスチン	20 g
d l -塩酸メチルエフェドリン	60 g
塩酸ブロムヘキシシ	12 g
塩化リゾチーム	60 g (力価)
無水カフェイン	50 g
ビタミン C	100 g
D-ソルビトール	50 g
クエン酸ナトリウム	5 g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1 g
香料	微量

## 比較例 1~10

表 7~8 に示す成分及び分量を秤量し、実施例 1 に準じて調製した。

【0025】試験例 配合製剤の咳嗽症状に対する作用

## 試験方法

ddY 系雄性ラットを用い、各群 5 匹に実施例 1~24、比較例 1~10 の薬剤を、下記の気体暴露前 24 時間、12 時間、1 時間の 3 回に毎回 3 mL を経口投与した。その後、亜硫酸ガスを 2.5% 混合した気体中に ddY 系雄性ラットを 5 秒間暴露させ人工的に発生した咳

嗽反応の 1 分間当たりの反応回数を測定した。この値と精製水 3 mL につき同様に操作して得た値から抑制率を算出し、比較評価した。これらの結果をまとめて表 1~8 に示した。これらの結果から、明らかなように、鎮咳薬にナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウムを配合した製剤にあっては、咳嗽反応に対する著しい抑制効果が認められた。同様な結果がイソプロピルアンチピリンを配合した場合にも認められた。

【0026】

【表 1】

表 1

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
リン酸ジヒドロコデイン	30mg	30mg	30mg	30mg
ナプロキセン	300mg			
ケトプロフェン		100mg		
ジクロフェナクナトリウム			75mg	
イソプロピルアンチピリン				400mg
クエン酸、クエン酸ナトリウム	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2
精製水	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL
反応回数(回/分)	7.7	7.7	6.9	6.9
抑制率(%)	76.2	76.2	76.7	78.7

【0027】

【表2】

表 2

	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
アミノフィリン	300mg	300mg	300mg	300mg
ナプロキセン	300mg			
ケトプロフェン		100mg		
ジクロフェナクナトリウム			75mg	
イソプロピルアンチピリン				400mg
クエン酸、クエン酸ナトリウム	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2
精製水	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL
反応回数(回/分)	4.3	7.3	7.3	7.2
抑制率(%)	86.7	77.5	77.5	77.8

【0028】

【表3】

表 3

	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12
塩酸クロベラスチン	60mg	60mg	60mg	60mg
ナプロキセン	300mg			
ケトプロフェン		100mg		
ジクロフェナクナトリウム			75mg	
イソプロピルアンチピリン				400mg
クエン酸、クエン酸ナトリウム	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2
精製水	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL
反応回数(回/分)	5.3	8.9	7.9	8.8
抑制率(%)	83.6	72.5	75.6	72.3

【0029】

【表4】

表 4

	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16
クエン酸チベジジン	60mg	60mg	60mg	60mg
ナプロキセン	300mg			
ケトプロフェン		100mg		
ジクロフェナクナトリウム			75mg	
イソプロピルアンチピリン				400mg
クエン酸、クエン酸ナトリウム	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2
精製水	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL
反応回数(回/分)	5.5	5.7	7.9	8.4
抑制率(%)	83.0	82.4	75.6	74.1

【0030】

【表5】

表 5

	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20
クエン酸ベントキシベリン	60mg	60mg	60mg	60mg
ナプロキセン	300mg			
ケトプロフェン		100mg		
ジクロフェナクナトリウム			75mg	
イソプロピルアンチピリン				400mg
クエン酸、クエン酸ナトリウム	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2
精製水	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL
反応回数(回/分)	5.7	6.7	6.7	7.6
抑制率(%)	82.4	79.3	79.3	76.5

【0031】

【表6】

表 6

	実施例21	実施例22	実施例23	実施例24
塩酸アロクラミド	80mg	80mg	80mg	60mg
ナプロキセン	300mg			
ケトプロフェン		100mg		
ジクロフェナクナトリウム			75mg	
イソプロピルアンチピリン				400mg
クエン酸、クエン酸ナトリウム	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2
精製水	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL
反応回数(回/分)	7.4	6.9	8.8	7.7
抑制率(%)	77.2	78.7	72.3	76.2

【0032】

【表7】

表 7

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
リン酸ジヒドロコデイン	30mg					
アミノフィリン		300mg				
塩酸クロベラスチン			80mg			
クエン酸チベジン				60mg		
クエン酸ベントキシベリン					60mg	
塩酸アロクラミド						60mg
クエン酸、クエン酸ナトリウム	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2
精製水	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL
反応回数(回/分)	19.6	20.8	21.2	22.8	20.4	23.6
抑制率(%)	39.5	36.4	34.6	28.6	37.0	27.2

【0033】

【表8】

表 8

	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	対照
ナプロキセン	300mg				
ケトプロフェン		100mg			
ジクロフェナクナトリウム			75mg		
イソプロピルアンチピリン				400mg	
クエン酸、クエン酸ナトリウム	pH4.2	pH4.2	pH4.2	pH4.2	
精製水	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL	全50mL
反応回数(回/分)	20.9	21.6	23.6	24.2	32.4
抑制率(%)	35.5	33.3	27.2	25.3	

【0034】

【発明の効果】本発明により、鎮咳薬の咳嗽抑制効果が

著しく向上した結果、風邪症候群等に対して有用な咳止め薬を提供することが可能となった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマード(参考)

A 6 1 K 31/215  
31/415  
31/445  
31/485  
31/52  
C 0 7 D 409/14  
// C 0 7 D 295/08  
473/08

6 0 1  
6 0 1  
6 1 3  
6 0 1

A 6 1 K 31/215  
31/415  
31/445  
31/485  
31/52  
C 0 7 D 409/14  
295/08  
473/08

6 0 1  
6 0 1  
6 1 3  
6 0 1

Z

!(7) 000-344682 (P2000-3458

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB03 CC92 DD10 EE01  
4C084 AA18 MA02 NA06 NA14 ZA081  
ZA621 ZA622 ZB111  
4C086 AA01 AA02 CB07 CB23 GA04  
GA07 MA02 NA06 NA14 ZA62  
4C206 AA01 AA02 DA22 DA23 DA25  
FA03 GA07 MA02 NA06 NA14  
ZA62